AUS DEM PHYSIOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT BONN
(DIREKTOR: PROF. DR. EBBECKE)

DIE WIRKUNG DES ADRENALINS BEI EINSEITIGER ERNÄHRUNG MIT FETT

ZUGLEICH EIN BEITRAG ZUR STOFFWECHSELPHYSIOLOGIE DES HERZENS UND ZUR FRAGE DER KOHLENHYDRAT-BILDUNG AUS FETT

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

AN DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

RHEINISCHEN FRIEDRICH WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BONN

VORGELEGT AM 9. MAI 1928

VON

GUSTAV STÖRRING

AUS BONN

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1928

Gedruckt mit Genehmigung der mediz. Fakultät
der Universität Bonn

Referent: Prof. Dr. Junkersdorf

Korreferent: Prof. Dr. Ebbecke

Sonderdruck aus „Pflügers Archiv
für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere", 221. Bd.

Um eine sichere Basis für die Beurteilung der Wirkungsweise stoffwechselphysiologisch wichtiger Hormone zu gewinnen, wurde schon früher neben anderem die Wirkung des Adrenalins im Hungerzustand[1] und bei Verabfolgung von stofflich und kalorisch suffizienter Nahrung[2] untersucht. Es ergab sich hierbei, daß die durch Nahrungsvorenthaltung bzw. Ernährung mit vollwertiger Kost bedingte Verschiedenheit in der chemischen Zusammensetzung der Organe für den Wirkungsmechanismus exogen zugeführten Adrenalins von wesentlicher Bedeutung ist.

Die vorliegende Abhandlung soll einen Beitrag liefern zu der Frage, wie das Adrenalin sich im Stoffwechselgeschehen bei „unphysiologisch" zusammengesetzter Nahrung, bei einseitiger Ernährung mit Fett auswirkt. Die Adrenalinwirkung wird in dieser wie in den voraufgegangenen Arbeiten in der Hauptsache beurteilt an der Hand der Feststellung seiner charakteristischen Wirkung auf den Blutzuckerspiegel, auf die Harnzusammensetzung und auf die grobchemische Zusammensetzung bestimmter Organe.

In den in der Literatur bisher vorliegenden Arbeiten, die sich mit der stoffwechselphysiologischen Wirkung des Adrenalins bei einseitiger Ernährung mit Fett befassen, wurde in erster Linie der Versuch gemacht, einen Beitrag zu der Frage der Kohlehydratneubildung aus Fett zu liefern[3]. Auch die vorliegende Arbeit wird zu dieser noch strittigen Frage einen Beitrag liefern.

Die vorliegende Abhandlung bietet die IV. Mitteilung der „Tierexperimentellen Untersuchungen über die stoffwechselphysiologische Wirkung bestimmter Hormone" von *P. Junkersdorf*. Herren Prof. Dr. phil. et med. *Junkersdorf* möchte ich auch an dieser Stelle für die Anregung zu diesen Untersuchungen und seine stets hilfsbereite Förderung herzlichst danken.

[1] *P. Junkersdorf* und *P. Török*, Arch. f. Physiol. **211**, 415 (1926).

[2] *P. Junkersdorf* und *H. Schüler*, Arch. f. Physiol. **216**, 549 (1927).

[3] Die wichtigsten diesbezüglichen Literaturangaben finden sich in *Oppenheimers* Handbuch der Biochemie, 2. Aufl., **9**, 256ff. u. 598ff.

Die *Versuchsanordnung* ist kurz folgende: Ausgewachsene Hunde verschiedener Rasse, verschiedenen Alters und Geschlechts, hungerten zunächst 11 Tage lang, einmal, um sie in einen annäherungsmäßig vergleichbaren Ernährungszustand zu bringen, dann aber auch aus dem Grunde, weil durch die Untersuchungen *Junkersdorfs*[1] Werte über die Organzusammensetzung am Ende einer 11tägigen Hungerperiode zu Vergleichszwecken zur Verfügung stehen. Der 11tägigen Hungerperiode folgte die „Adrenalin-Fettperiode". Die Tiere erhielten täglich pro Kilogramm K. G. 50—60 Calorien Schweineschmalz, dem als Geschmackskorrigenz etwas Liebigs Fleischextrakt zugesetzt war und daran anschließend 1 mg Adrenalinum hydrochl. Höchst pro Kilogramm K. G. subcutan injiziert.

Hund 273 erhielt nur $^1/_2$ mg Adrenalin. Bei den Hunden 269, 270 und 272 dauerte die Fett-Adrenalinperiode 3 Tage; am 3. Tage, 7 Stunden post inject. wurden diese Tiere durch Halsschnitt getötet. Die Hunde 271 und 273 verweigerten am 2. Tage die Nahrung; bei diesen beiden Hunden ist also nur der 1. Tag ein Adrenalin-Fettag. Am 2. Tage wurde dieselbe Dosis Adrenalin wie am 1. Tage gegeben, obgleich kein Fett genommen wurde. 7 Stunden nach der Adrenalininjektion des 2. Tages wurden auch diese Tiere getötet, also einen Tag früher als die anderen.

Der Blutzucker wurde bei Hund 269 und 270 1, 3, 7, 9 und 24 Stunden; bei Hund 271, 272 und 273 1, 3, 6, 9 und 24 Stunden post inject. bestimmt. Die diesbezüglichen Blutzuckerwerte sind in einer für alle Tiere gemeinsamen Tabelle aufgeführt, in der auch die bei jeder Blutentnahme gemessene Körpertemperatur eingetragen ist[2] (Tab. 1). Die Resultate der Organanalysen sind ebenfalls tabellarisch zusammengestellt (Tab. 2); desgleichen die Harnbefunde (Tab. 3). Das besondere Verhalten der Tiere und Einzelheiten der Versuchsanordnung sind in den Tabellen unter der Rubrik „Bemerkungen" angegeben. Die analytische *Methodik* ist dieselbe wie in den früheren Veröffentlichungen *Junkersdorfs* und seiner Mitarbeiter. Der Raumersparnis wegen wurde auf eine ausführliche Mitteilung der Versuchsprotokolle verzichtet.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

1. Blut- und Harnbefunde[3]. Zunächst sei *das Verhalten des Blutzuckerspiegels* besprochen. Nach subcutaner Injektion von 1 mg Adrenalin pro Kiligramm Körpergewicht sehen wir am 1. *Adrenalintage* bei allen Tieren übereinstimmend, aber individuell verschieden, eine ausgeprägte Hyperglykämie auftreten. Nach subcutaner Injektion von $^1/_2$ mg Adrenalin ist dagegen am 1. Tage nur ein geringer Anstieg des Blutzuckerspiegels festzustellen. Das Blutzuckermaximum tritt später ein als bei den oben angeführten *Hunger*-Adrenalinversuchen und den Versuchen

[1] *P. Junkersdorf*, Pflügers Arch. **186**, 236 (1921).

[2] Das 24 Stunden nach der Injektion, also kurz vor der erneuten Injektion entnommene Blut, ist in der Tabelle aufgeführt als 1 Stunde ante inject. Die Werte 1 Stunde vor der Injektion an den ersten Adrenalintagen sind mithin Werte, die noch der Hungerperiode ohne Fett-Adrenalingabe angehören.

[3] In der den Fett-Adrenalintagen bei den einzelnen Tieren voraufgehenden Hungerperiode bot im allgemeinen der Blut- und Harnbefund keine von der für kurzdauernde Hungerversuche geltenden Norm abweichende Werte, mit Ausnahme der auch für den Hungerzustand außergewöhnlich tief liegenden Werte für den Blutzuckergehalt am 12. Tage vor der Arenalin-Fettapplikation (bei Hund 269: 0,053%, bei Hund 273: 0,055%).

Tabelle 1. *Blutanalytische Daten und Körpertemperaturen.*

Hund Nr.			1 Stunde a. inject.	1 Stunde post inject.	3 Stunden post inject	7 Stunden post inject.	9 Stunden post inject.	Bemerkungen
269	1. Tag	Blutzucker in Prozent	0,053	0,091	0,130	0,130	—	1 mg Adrenalin subcutan pro Kilo K.-G, Schmalz 50 Calorien pro Kilo K.-G. Frißt alle 3 Tage alles auf. Das Tier zeigt am 2. und 3. Tage große Hinfälligkeit.
		Temperatur	—	40,0°	—	39,2°	—	
	2. Tag	Blutzucker in Prozent	0,051	0,066	0,087	0,083	0,078	
		Temperatur	38,8°	39,2°	39,2°	39,5°	39,3°	
	3. Tag	Blutzucker in Prozent	0,062	0,068	0,091	—	—	
		Temperatur	38,4°	39,2°	39,3°	—	—	
270	1. Tag	Blutzucker in Prozent	0,089	0,144	0,198	0,178	0,171	1 mg Adrenalin subcutan pro Kilo K.-G. Schmalz 60 Calorien pro Kilo K.-G. Am 3. Tage ein kleiner Rest. Tier am 3. Tage apathisch.
		Temperatur	38,2°	38,2°	38,4°	38,8°	39,1°	
	2. Tag	Blutzucker in Prozent	0,077	0,139	0,137	0,107	0,105	
		Temperatur	38,6°	38,6°	38,6°	39,1°	39,1°	
	3. Tag	Blutzucker in Prozent	0,054	0,089	0,091	—	—	
		Temperatur	38,3°	38,9°	39,0°	—	—	
			1 Stunde a. inject.	1 Stunde post inject.	3 Stunden post inject.	6 Stunden post inject.	9 Stunden post inject.	
271	1. Tag	Blutzucker in Prozent	0,072	0,140	0,143	0,157	0,154	1 mg Adrenalin subcutan pro Kilo K.-G. Schmalz 50 Calorien pro Kilo K.-G. Verweigert am 2. Tage die Nahrung und ist auffallend hinfällig.
		Temperatur	37,1°	38,1°	38,1°	38,3°	38,3°	
	2. Tag	Blutzucker in Prozent	0,064	0,068	0,065	0,077	—	
		Temperatur	38,2°	39,2°	38,7°	38,6°	—	
272	1. Tag	Blutzucker in Prozent	0,074	0,115	0,164	0,173	0,111	1 mg Adrenalin subcutan pro Kilo K.-G. Schmalz 50 Calorien pro Kilo K.-G. Frißt am 3. Tage nicht alles. Verhalten am 2. Tage auffallend ruhig; keine deutliche Schwäche.
		Temperatur	39,1°	38,9°	38,9°	39,1°	39,0°	
	2. Tag	Blutzucker in Prozent	0,049	0,086	0,096	0,078	0,044 (!)	
		Temperatur	38,7°	38,7°	39,2°	38,9°	38,7°	
	3. Tag	Blutzucker in Prozent	0,044	0,077	0,082	0,088	—	
		Temperatur	38,5°	39,2°	39,1°	39,2°	—	
273	1. Tag	Blutzucker in Prozent	0,055	0,064	0,080	0,141	0,096	½ mg Adrenalin subcutan pro Kilo K.-G Schmalz 50 Calorien pro Kilo K.-G Verweigert am 2. Tage die Nahrung Übelriechendes Aufstoßen von Fett.
		Temperatur	38,3°	38,7°	38,5°	37,8°	38,4°	
	2. Tag	Blutzucker in Prozent	0,077	0,081	0,078	0,104	—	
		Temperatur	39,1°	39,6°	39,3°	39,0°	—	

Tabelle 2. *Organanalytische Befunde.*

Hund Nr.	Leber				Muskel			Herz			
	Relat. Gew.	Wasser in %	Glykogen in %	Fett in %	Wasser in %	Glykogen in %	Fett in %	Relat. Gew.	Glykogen in %	Wasser in %	Fett in %
269	2,57	67,06	0,796	32,16	61,42	0,024	42,84	0,91	0,865	—	—
270	2,36	68,90	0,103	23,47	74,21	0,037	21,38	0,984	0,474	—	—
271	2,34	71,56	0,066	19,58	72,56	0,0213	21,67	0,89	0,630	75,06	23,27
272	2,21	65,50	0,053	31,52	63,88	0,013	44,45	0,95	1,55(!)	—	—
273	2,12	69,67	0,081	31,50	71,45	0,043	—	0,81	0,877	—	—
Mittel	2.32	68.54	0,22	27,64	68,70	0,027	32,58	0,91	0,878	—	—

Tabelle 3. *Harnanalytische Daten.*

Hund Nr.	Datum	Menge in ccm	G.-N-Ausscheidung pro kg Körpergewicht in %	Gesamtausscheidung von Zucker in g	Bemerkungen
269	Letzter Hungertag	—	0,082	0	Der Hund verlor in der Hungerperiode 12,5% seines ursprünglichen Gewichtes.
	1. Adrenalintag	565,0	0,120	0,86	
	2. Adrenalintag	220,0	0,220	0	Aceton: 0. Zucker 0,08 g pro Kilo K.-G.
	8-Stunden-Harn	280,0	0,295	0	
270	Letzter Hungertag	35,0	0,007	0	Gewichtsverlust in der Hungerperiode 17,4% des ursprünglichen Gewichtes.
	1. Adrenalintag	180,0	0,430	4,27	
	2. Adrenalintag	185,0	0,056	1,31	Aceton: 0.
	8-Stunden-Harn	43,0	0,120	+	Zucker: 0,59 g pro Kilo K.-G.
271	Letzter Hungertag	285,0	0,440	0	Gewichtsverlust in der Hungerperiode 17%.
	1. Adrenalintag	445,0	0,650	0	Aceton: 0. Gallenfarbstoff positiv an beiden Tagen.
272	Letzter Hungertag	61,0	0,310	0	Gewichtsverlust in der Hungerperiode 15,3%.
	1. Adrenalintag	120,0	0,240	2,28	Aceton: 0.
	2. Adrenalintag	210,0	0,250	0	Zucker: 0,45 g pro Kilo K.-G. Albumen positiv an allen 3 Tagen. ♀.
273	Letzter Hungertag	98,0	0,580	0	Gewichtsverlust in der Hungerperiode 21,9%.
	1. Adrenalintag	100,0	0,370	0	Aceton: 0.
	7-Stunden-Harn	—	—	0	Albumen positiv in den Adrenalin-Fettagen.

mit *vollwertiger* Ernährung: statt im Mittel 3 Stunden post inj. wie dort, bei der Mehrzahl der Tiere erst 6 Stunden post inj.

Auch die Dauer der Hyperglykämie ist verlängert. Es sind noch nach 9 Stunden deutlich hyperglykämische Werte festzustellen, während in den schon eben zum Vergleich herangezogenen Arbeiten der Blutzuckerspiegel nach 9 Stunden immer schon wieder normale oder sogar unternormale Werte aufweist. Die Blutzuckerhöhe nach $^1/_2$ mg Adrenalin ist auffallend gering. 24 Stunden nach der Injektion ist der Blutzuckergehalt auf deutlich hypoglykämische Werte gesunken, so bei Hund 269 auf 0,051, bei Hund 271 auf 0,064 und bei Hund 272 auf 0,049%. Das Ausbleiben der Hypoglykämie bei Hund 273 ist wohl in Beziehung zu bringen mit der geringeren Adrenalindosis, die das Tier erhielt. Das andersartige Verhalten von Hund 270 wird bei der jetzt folgenden Besprechung des 2. Adrenalintages beleuchtet.

Am *2. Adrenalintage* hat nämlich nur noch Hund 270 eine deutliche Hyperglykämie nach der Fett-Adrenalinapplikation. Die Hunde 269 und 272, die ebenfalls am 2. Adrenalintage noch Fett zu sich nahmen, zeigen wohl einen Blutzuckeranstieg auf normale Werte, aber keine Hyperglykämie mehr. Die Hunde 272 und 273, welche am 2. Tage kein Fett mehr fraßen, bei denen also der 2. Tag ein Adrenalin-Hungertag darstellt, wiesen ein dementsprechend anderes Verhalten auf: Hund 271 mit 1 mg Adrenalin pro Kilogramm K. G. hat einen auffallend geringen Blutzuckeranstieg; Hund 273 mit $^1/_2$ mg Adrenalin zeigt einen etwas stärkeren Anstieg, aber erst nach 6 Stunden.

24 Stunden nach der 2. Adrenalinapplikation ist nun auch bei Hund 270 eine deutliche Hypoglykämie aufgetreten; Hund 272 zeigt sogar schon 9 Stunden nach der 2. Injektion eine Hypoglykämie von 0,04%, die auch noch nach 24 Stunden besteht.

Am *3. Adrenalintage* nahmen Hund 269, 270 und 272, wie am vorhergehenden Tage noch Schmalz zu sich. Es tritt jetzt bei keinem der Tiere mehr eine Hyperglykämie auf, aber bei allen Tieren kommt noch ein deutlicher Blutzuckeranstieg von der markanten Hypoglykämie auf normale Werte zum Ausdruck, bei Hund 270 tritt diese Steigerung am promptesten auf.

Das *Verhalten der Körpertemperatur*[1] zeigt bei den einzelnen Tieren große Verschiedenheiten. Meist tritt nach der Adrenalininjektion ein Temperaturanstieg innerhalb 1—3 Stunden ein, der im Mittel 1° beträgt. Bei den Hunden 270 und 272 mit der stärksten Blutzuckerreaktion ist merkwürdigerweise die Temperaturerhöhung sehr gering und tritt erst spät auf.

Die *Harnmenge* ist bei allen Tieren an den Adrenalintagen gegenüber den Hungertagen vermehrt — *Adrenalindiurese*. Zucker im Harn finden wir bei den Hunden mit 1 mg Adrenalin regelmäßig im 24 Stundenharn des 1. Adrenalintages, mit Ausnahme von Hund 271, der auch sonst ein abweichendes Verhalten zeigt. (Hohe N-Ausscheidung im Hungerharn, Urobilinurie u. a. m.) Der Hund 273 mit $^1/_2$ mg Adrenalin pro Kilogramm Körpergewicht zeigt keine Glykosurie. Eine Erklärung

[1] Aus den in der Tabelle angeführten Werten lassen sich keine eindeutigen Gesetzmäßigkeiten ableiten, zumal die Temperatur beim Hunde schon unter normalen Bedingungen großen Schwankungen unterliegt.

für das Ausbleiben der Glykosurie bei Hund 271 und 273 werden wir unten zu geben versuchen.

Die *Menge des Zuckers im Harn*[1] ist bei den drei glykosurischen Hunden sehr verschieden. Sie ist am größten bei den Hunden, die die höchsten Blutzuckerwerte aufweisen und bei denen die Hyperglykämie eine längere Dauer hat. Andererseits zeigen die nicht glykosurischen Tiere einen geringeren Blutzuckeranstieg, der auch von kürzerer Dauer ist. Die Glykosurie ist bei dem Hund mit der größten Zuckerausscheidung am 1. Tag auch noch im 24 Stundenharn nach der 2. Adrenalingabe vorhanden. Damit geht bei diesem Tier allein auch noch am 2. Tage eine deutliche Hyperglykämie einher. Dieser Hund 270 gibt auch noch am 3. Adrenalintage im Achtstundenharn einen positiven Trommer. Bei den anderen Hunden ist am 2. und 3. Tage trotz Injektion von 1 mg Adrenalin und Fettaufnahme keine Glykosurie mehr nachzuweisen, erst recht nicht bei dem Hunde mit $^1/_2$ mg Adrenalin.

Die *Stickstoffausscheidung im Harn* verhält sich bei den glykosurischen Hunden anders als bei den nicht glykosurischen. Von den drei glykosurischen Hunden haben zwei einen deutlichen N-Anstieg im Harn der Adrenalintage gegenüber den letzten Hungertagen. Der dritte glykosurische Hund 272 zeigt schon einen erhöhten Anfangswert (Spur Albumen, weibliches Tier). Die beiden anderen Hunde, die keinen Zucker im Harn haben, zeigen auffallend hohe N-Werte schon im Harn vom letzten Hungertag (0,44 und 0,57 pro Kilogramm Körpergewicht). Hund 271 hat dazu Urobilin im Harn. Es sind dies die beiden Hunde, die schon am 2. Tage kein Fett mehr zu sich nahmen; weiter unten wird auch hierfür eine Erklärung gegeben. *Aceton* konnten wir trotz der reichlichen Fettzufuhr in keinem Falle im Harn nachweisen.

2. Organanalytische Befunde. Höchst auffallend sind zunächst die sehr niedrigen relativen *Lebergewichte.* Das relative Gewicht liegt mit 2,37% im Mittel unter dem bei 11tägigem, alleinigem Hunger gefundenen Wert von 2,7%[2]. Die niedrigen relativen Lebergewichte sind um so auffallender, als einerseits die geringgradige Verminderung des Wassergehaltes der Leber (im Mittel 68,54 gegenüber 69,05% nach 11 Hungertagen), nicht dafür verantwortlich gemacht werden kann und andererseits, wie wir gleich sehen werden, der mittlere Fettgehalt gegenüber dem nach 11 Hungertagen ganz bedeutend zugenommen hat. Da außerdem die Abnahme des Glykogengehaltes auch nicht für die Abnahme des relativen Lebergewichtes in die Waagschale fällt, liegt es nahe, an einen Schwund von Reserveeiweiß bzw. Leberzelleiweiß zu denken.

Der *Glykogengehalt der Leber* beträgt im Mittel aus den 5 Versuchen 0,22%, (nach 11tägigem Hunger 0,59%). Zu bemerken ist hierbei, daß

[1] In der Tabelle ist die an den einzelnen Tagen ausgeschiedene Gesamtzuckermenge angeführt. Die dort angegebene Stickstoffmenge ist pro Kilogramm K. G. berechnet.

[2] Die zum Vergleich herangezogenen organanalytischen Daten für eine 11tägige Hungerperiode sind der Zusammenstellung bei *Junkersdorf*, Pflügers Arch. **186**, 236 (1921) entnommen.

die Glykogenwerte bei den 5 Versuchen zwischen 0,796 und 0,053% schwanken. Besonders hervorzuheben ist, daß der Hund mit dem höchsten Glykogenwert (0,796%) von den glykosurischen Hunden die niedrigste Zuckerausscheidung im Harn hat. Der Hund befindet sich in bestem E.Z. (weitaus geringste Gewichtsabnahme während der Hungerperiode, hoher Muskel- und höchster Leberfettgehalt). Der Hund 270 mit der größten Zuckerausscheidung im Harn hat den zweitgrößten Glykogengehalt der Leber, während Hund 272 mit der zweitgrößten Zuckerausscheidung den niedrigsten Leberglykogenwert von allen Hunden zeigt.

Der *Fettgehalt der Leber* ist bedeutend höher als nach alleinigem Hunger (Adrenalinfettleber!). Nach 11tägigem Hunger beträgt er im Mittel 15,3%, hier 27,64%. Der Antagonismus Fettgehalt-Glykogengehalt in der Leber ist zwischen den Mittelwerten sehr deutlich, 0,27% Glykogen, 27,64% Fett.

Bei der Betrachtung der analytischen Daten der *Muskulatur* sind auch wieder die sehr niedrigen Glykogenwerte höchst auffallend. Der Glykogengehalt ist bedeutend niedriger als in der Leber; es finden sich zum Teil nur noch eben quantitativ faßbare Spuren (Mittelwert 0,027 gegenüber 0,21% nach 11tägigem Hunger). Der Hund 273 mit $^1/_2$ mg Adrenalin pro Kilogramm K. G. hat noch den relativ höchsten, aber absolut niedrigen Muskelglykogengehalt von 0,045%[1].

Der Fettgehalt der Muskulatur ist besonders hoch (abgelagertes Depotfett als Folge der einseitigen Fetternährung). Der Antagonismus Fettgehalt—Wassergehalt ist in der Muskulatur besonders deutlich ausgeprägt. Den hohen Muskelfettwerten bei den Hunden 269 und 272 entspricht ein niedriger Wassergehalt und den niedrigen Fettwerten bei Hund 270 und 271 entspricht ein höherer Wassergehalt.

Was die übrigen Organe betrifft, so weichen die bei der *Analyse des Herzens* erhobenen Befunde sehr von der Norm ab. Zunächst die relativen Herzgewichte. Normal ist beim Hunde ein relatives Herzgewicht von 0,79% des Gesamtkörpergewichts[2]. Das Mittel aus diesen Versuchen ergibt aber einen Wert von 0,91%. *Die Hunde mit der stärksten Reaktion auf Adrenalin, gemessen an der Hyperglykämie und Glykosurie, haben die höchsten relativen Herzgewichte*:

Hund 270: 0,984%, Blutzuckergehalt +++, Glykosurie +++
Hund 272: 0,950%, Blutzuckergehalt ++ , Glykosurie ++
Hund 269: 0,910%, Blutzuckergehalt + , Glykosurie +

Im Mittel beträgt das relative Herzgewicht dieser 3 Hunde 0,945%. Im Gegensatz dazu hat der Hund 273 mit $^1/_2$ mg Adrenalin ein relatives

[1] Diese niedrigen Muskelglykogenwerte sprechen, wie schon in den Hungeradrenalinversuchen ausgeführt wurde, für einen *peripheren* Angriff des Adrenalins; in demselben Sinne würde auch der Befund bei Hund 273 zu deuten sein, der nach der Hälfte der Dosis Adrenalin den relativ höchsten Muskelglykogenwert bietet.

[2] *P. Junkersdorf*, Pflügers Arch. **210**, 351 (1925). (Tabellarische Zusammenstellung organanalytischer Resultate von vollwertig ernährten Hunden.)

Herzgewicht von 0,81%, der nicht glykosurische Hund mit 1 mg ein höheres von 0,89%.

Ganz besonders auffallend sind bei der erwähnten Glykogenverarmung der Leber und der Muskulatur *die hohen Glykogenwerte des Herzens*: Mittel aus den 5 Versuchen 0,878% gegenüber 0,47% der Norm. Den höchsten Glykogengehalt des Herzens bietet Hund 272 mit 1,55%! Dieser Hund hat von allen Tieren, das sei besonders erwähnt, den niedrigsten Leberglykogenwert und den niedrigsten Muskelglykogenwert. Bemerkenswert ist weiterhin, daß dieser Hund am 1. Tage einen hohen Blutzuckergehalt und eine starke Glykosurie aufwies, am 2. und 3. Tage aber die niedrigsten Blutzuckerwerte (0,049% und 0,044% 9 Stunden nach der Injektion und 0,044% noch 24 Stunden nach der 2. Injektion). Der Hund hat außerdem den höchsten Muskelfettgehalt und den zweithöchsten Leberfettgehalt. Überhaupt weisen diejenigen Hunde, welche die höchsten Glykogenwerte des Herzens bieten, durchgehend auch die höchsten Leber- und Muskelfettwerte auf.

Versuch einer physiologischen Auswertung der wichtigsten Versuchsergebnisse.

Bei der Erläuterung der Tabellen fiel immer wieder die beträchtliche Differenz in den einzelnen intra vitam und post mortem erhobenen Befunden auf, trotzdem doch die Mehrzahl der Tiere unter wenigstens annähernd gleichen Versuchsbedingungen standen. Hierbei ist zu bedenken, daß unsere gewöhnlichen Hunde ganz verschiedener Rasse, verschiedenen Geschlechts und Alters sind und, was für Stoffwechselversuche besonders in die Waagschale fällt, daß sie ihrer Herkunft nach erfahrungsgemäß auf eine ganz verschiedene und meist unkontrollierbare Ernährungsweise eingestellt sind; ein Gesichtspunkt, der natürlich besonders bei der Beurteilung der Folgeerscheinungen einer plötzlich einsetzenden, einseitigen Ernährung mit Fett zu berücksichtigen ist. Haben uns doch die Untersuchungen *Junkersdorfs*[1] in eindeutiger Weise gezeigt, daß nicht nur die Art und Menge der vorher verabreichten Nahrung, sondern auch ein plötzlicher Wechsel in der Ernährungsweise an bestimmten Organen gegebenenfalls durchgreifende Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung und damit bis zu einem gewissen Grade auch in der Funktion dieser Organe bedingen kann.

Selbst durch eine dem eigentlichen Versuch, aus den schon eingangs erwähnten Gründen, vorausgeschickte mehr oder weniger langdauernde Hungerperiode kann nur ein annäherungsmäßig vergleichbarer Zustand in der Organzusammensetzung erzielt werden, weil die Versuchstiere meist in einem ganz verschiedenen Ernährungszustand, d. h. mit einem ganz verschiedenen Vorrat an Reservematerial in die Hungerperiode eintreten[2]. Hinzu kommt aber außerdem die nicht näher

[1] Vgl. die diesbezüglichen Ausführungen *Junkersdorfs* über das Verhalten der Leber bei der Glykogenmast und bei einseitiger Ernährung mit Eiweiß. Pflügers Arch. **187**, 269, 192 u. 305 (1921).

[2] Das geht besonders aus den stark differenten Leberglykogenwerten in *Junkersdorfs* 11tägigen Hungerversuchen hervor. Auch der bei zweien unserer Tiere am Ende der 11tägigen Hungerperiode auftretende niedrige Blutzuckergehalt, die verschieden starke Stickstoffausscheidung während dieser Periode und der Fettadrenalinperiode u. a. m. ist sicher zum Teil darauf zurückzuführen.

bestimmbare und individuell verschiedene Reaktion der Tiere auf einen von außen beigebrachten Stoff, im vorliegenden Fall auf das Adrenalin, unabhängig von der Organzusammensetzung, wohl sicher bedingt durch Rassen-, Alters- und Geschlechtsunterschiede u. dgl. m., ganz abgesehen von unbeabsichtigter „psychischer" mit der Behandlung der Tiere im Versuch gegebener Beeinflussung.

Es ist deshalb nicht angängig, am Einzeltier gefundene mehr oder weniger große Abweichungen von der „Norm" zum Gegenstand weittragender Diskussion zu erheben; nur gröbere, beim Einzeltier auftretende Differenzen können mit übereinstimmenden bei mehreren Tieren als diskutabel erachtet werden.

Wir sehen deshalb auch von einer Deutung individueller Besonderheiten — so verlockend diese auch im Einzelfall anmutet — ab, weil diese sich doch zum Teil auf unbeweisbare Hypothesen stützen müßte. Selbstverständlich ist bei der Auswertung unserer Versuchsergebnisse die durch die Versuchsanordnung gegebene, verschieden lang durchgeführte Fettzufuhr und die verschieden gewählte Adrenalindosis für die Beurteilung von ausschlaggebender Bedeutung.

Betrachten wir zunächst das *Verhalten des Blutzuckerspiegels* in unseren Versuchen.

In den vorliegenden Versuchen kommt die individuelle Differenz in der Höhe und der Dauer der Hyperglykämie bei allen Tieren deutlich zum Ausdruck. *Die Hyperglykämie ist aber gleichmäßig in ihrem Verlauf modifiziert, und zwar*, wie man wohl annehmen darf, *durch die Fettzufuhr.*

Durch die Untersuchungen von *Bickenbach* und *Junkersdorf*[1] ist, was in dieser Hinsicht besonders wichtig erscheint, das Verhalten des Blutzuckerspiegels bei Hunden bekannt, welche nach einer 11tägigen Hungerperiode einseitig mit Fett ernährt wurden, die aber *kein Adrenalin* bekamen. Diese Versuche zeigen, worauf hernach zurück zu kommen sein wird, in ganz eindeutiger Weise, *daß Fettzufuhr den Blutzuckergehalt innerhalb 2—5 Stunden nach der Fettfütterung auf deutlich hypoglykämische Werte herunterdrückt*[2]. Diese Gesetzmäßigkeit der blutzuckersenkenden Wirkung einseitiger Fettzufuhr wirkt auch in unseren Versuchen bei gleichzeitiger Adrenalinapplikation mit auf die Blutzuckerregulation. Der langsame Anstieg des Blutzuckerspiegels, der in den vorliegenden Versuchen unter der Adrenalinapplikation erst im Mittel 6 Stunden nach der Fettadrenalingabe sein Maximum erreicht und die dadurch, und wohl auch durch die Höhe der Adrenalindosis, von der weiter unten die Rede sein wird, bedingte protrahierte Hyperglykämie ist wohl als die Resultante dieser entgegengesetzt wirkenden Gesetzmäßigkeiten aufzufassen. Wir erwähnten ja schon, daß im Gegensatz hierzu für den Hungerzustand und für vollwertige Ernährung ein schnellerer Anstieg des Blutzuckergehaltes, der schon im Mittel nach 3 Stunden sein Maxi-

[1] *W. Bickenbach* und *P. Junkersdorf*, Arch. f. exper. Path. **132**, 184 (1928).

[2] Eine Erklärung für die Genese dieser Hypoglykämie ist bereits bei *Bickenbach* und *Junkersdorf* (l. c.) gegeben.

mum erreicht und der schon nach 9 Stunden wieder auf normale Werte abgesunken ist, charakteristisch ist.[1]

Im engsten Zusammenhang mit der unter der Fettwirkung und der hohen Adrenalindosis zum Ausdruck kommenden protrahierten Hyperglykämie steht die *Glucosurie*. Während in den Hungerversuchen und den Versuchen mit vollwertiger Kost, sowohl von *Junkersdorf* und Mitarbeitern als auch von anderen Autoren eine Glucosurie selbst bei ausgesprochenster Hyperglykämie inkonstant auftritt, beobachteten wir bei unseren Hunden (mit Ausnahme der in der Anmerkung besprochenen Tiere) *regelmäßig* eine, wenn auch stark an Intensität schwankende Glucosurie.

Sehr wichtig scheint es uns, nachdrücklich darauf hinzuweisen, daß bei den glucosurischen Hunden der Höhe und Dauer des Blutzuckeranstiegs auch die Menge des im Harn ausgeschiedenen Zuckers parallel geht. Dieser Parallelismus mußte in den bisherigen Untersuchungen über die Adrenalinwirkung abgelehnt werden.

Interessant ist weiterhin ein Vergleich der Blut- und Harnzuckerdaten mit den post mortem erhobenen Glykogenwerten der Leber. Es ist natürlich gewagt aus relativen Differenzen bei absolut niedrigen Glykogenwerten weittragende Schlüsse zu ziehen; es ist aber immerhin auffallend, daß der Hund 270 mit der stärksten Glucosurie einen rund 7mal geringeren Glykogenwert der Leber hat als Hund 269 mit der geringsten Glucosurie (im Mittel rund 7mal geringer) und der Hund mit der jeweils größten ebenfalls hohen Glucosurie den niedrigsten (einen rund 14mal niedrigeren) Glykogengehalt als Hund 269. Unseres Erachtens ist aber mit Sicherheit der Schluß zulässig, daß die Höhe des Blutzuckers und der Glucosurie bei absolut niedrigem Glykogenwert der Leber nicht als Funktion des noch jeweils relativ stark differierenden Glykogengehaltes aufgefaßt werden darf.

Was ist nun über die sich in unseren Versuchen an die Hyperglykämie anschließende *Hypoglykämie* zu sagen?

Wir sahen, daß 24 Stunden nach der ersten und noch ausgesprochener 24 Stunden nach der zweiten Adrenalinfettapplikation bei allen Tieren der Blutzuckerspiegel auf außergewöhnlich tiefliegende Werte absinkt.

---

[1] Für das andersartige Verhalten des einen der Versuchstiere, Hund 273, ist wohl nur die Höhe der Adrenalindosis verantwortlich zu machen. Bei diesem Tiere, das nur halb so viel Adrenalin erhielt wie die anderen Tiere, steigt der Blutzuckerspiegel in viel geringerem Maße an und fällt viel früher wieder ab; Glucosurie tritt bei diesem Tier überhaupt nicht auf. — Von Hund 271 gilt dasselbe, trotzdem er die gleiche Dosis Adrenalin erhielt wie die anderen Tiere; auch er reagiert nicht mit Glucosurie. Beide Tiere nehmen auch insofern eine Sonderstellung ein, als sie schon während der letzten Hungertage eine auffallend hohe Stickstoffausscheidung im Harn aufweisen und am 2. Tage kein Fett mehr zu sich nehmen. Bezeichnenderweise liegt der Glykogengehalt der Leber bei diesen Tieren am niedrigsten, Faktoren, die dafür sprechen (insbesondere die hohe N-Ausscheidung und die Verweigerung der Nahrung), daß die Blutzuckerregulationsfähigkeit der Leber dieser Tiere darniederliegt.

Zur Erklärung dieses merkwürdigen Verhaltens des Blutzuckerspiegels nehmen *Bickenbach* und *Junkersdorf* eine *durch Fettfiltration bedingte, vorübergehende Störung in der Blutzucker regulierenden Funktion der Leber* an, wie sie schon früher von *Junkersdorf*[1] zur Deutung der Phlorrhizinhypoglykämie herangezogen wurde. Hiernach wäre auch in unserem Falle der Blutzuckerabfall eine Folge der durch den voraufgegangenen Hunger (Hungerfettleber) und die nachfolgende excessive Fettzufuhr provozierte Überladung der Leberzellen mit Fett zu erklären! Die Leberzellen sind der Fettinfiltration wegen nicht mehr imstande Glykogen zu fixieren, sie befinden sich in einem „unphysiologischen Funktionszustand", so daß sie vorübergehend ihre blutzuckerregulierende Funktion nicht durchführen können.

Die mit der Fettgabe gleichzeitig erfolgende Adrenalinapplikation erklärt ohne weiteres, daß im Gegensatz zu der Versuchsanordnung von *Bickenbach* und *Junkersdorf* im vorliegenden Falle durch die spezifische Adrenalinwirkung primär eine *Hyperglykämie* eintritt; sie hat aber außerdem zur Folge, daß infolge des durch das Adrenalin bewirkten, fast vollkommenen Glykogenschwundes der Leber nunmehr das mit der Nahrung zugeführte Fett in erhöhtem Maße in die Leber einwandert (Adrenalinfettleber, *Junkersdorf* und *Török*).

Für die Richtigkeit dieser Deutung spricht besonders die markante Hypoglykämie bei Hund 272 mit dem hohen Leber- und Muskelfettgehalt und dem geringsten Leberglykogengehalt. Legen wir nun diese Erklärung für das Zustandekommen der Hypoglykämie zugrunde, so dürfen wir des weiteren auch aus unseren Versuchsergebnissen den Schluß ziehen, — den bereits *Bickenbach* und *Junkersdorf* aus ihren Versuchsresultaten gezogen haben, — daß es sich hierbei nicht um eine *dauernde* „Funktionsuntüchtigkeit der Leberzellen" handeln kann, da es nach erneuter Adrenalingabe wieder zu einem prompten Anstieg des Blutzuckerspiegels von hypoglykämischen auf normale Werte kommt: Die Leberzellen behalten eben ihre glykogenbildende Funktion bei, sie sind nur durch die abundante Fettüberladung mechanisch behindert Glykogen zu speichern; hört der Nachschub von Fett mit der Nahrung auf, so steigt der Blutzuckergehalt wieder an, ein Zeichen dafür, daß die Funktionsstörung behoben ist.

Für die Deutung der Hypoglykämie kommt aber auch noch eine andere Möglichkeit mit in Frage. Sie könnte *auf eine durch die Adrenalinämie ausgelöste antagonistische erhöhte Insulinausschüttung* zurückgeführt werden, eine Möglichkeit, die schon von *Junkersdorf* und *Török* (l. c.) diskutiert wurde. Wir hätten es bei dieser Annahme dann mit einer *Insulinhypoglykämie* zu tun und würden bei dem tiefliegenden Glykogengehalt der Muskulatur einen peripheren Angriff des Insulins

[1] *P. Junkersdorf*, Pflügers Arch. **207**, 433 (1925).

im Sinne *Löwies* annehmen können. Für eine derartige Genese der Hypoglykämie würde insbesondere das regelmäßige Auftreten der Hypoglykämie in den Fällen sprechen, in denen die Fettinfiltration der Leber nicht so hochgradig ist, ebenso das prompte Ansteigen des Blutzuckerspiegels auf normale Werte.

Ganz besonders wichtig erscheint uns noch eine *Diskussion der am Herzen erhobenen Befunde*, die, wie wir sahen, ganz enorm von der physiologischen Norm abweichen.

Da das Herz im Hunger, wie aus den Untersuchungen von *Witsch*[1] hervorgeht, bis zu einem gewissen Grade an der allgemeinen Inanitionsatrophie, wenn auch nicht in dem Maße, wie die übrigen Organe teilnimmt, ist zunächst die Zunahme des Herzgewichtes auffallend, da ja das Herz unserer Versuchstiere durch die 11tägige Hungerperiode sicher auch abgenommen hat. Es liegt deshalb nahe, hierbei an eine *spezifische Adrenalinwirkung* zu denken; dafür spricht, daß bei subcutaner Injektion von 1 mg Adrenalin pro Kilogramm Körpergewicht bei unseren nur kurze Zeit mit Fett gefütterten Hunden die Zunahme des Herzgewichtes um so größer ist, je stärker die Hyperglykämie und die Glucosurie ist. Man gewinnt den Eindruck, daß das Herz durch das Adrenalin zur Beseitigung der unphysiologischen Zustände erhöhte Arbeit leisten muß und infolgedessen funktionell hypertrophiert.

Der hohe über der Norm liegende Glykogengehalt des Herzens kann verschieden gedeutet werden. Beim Versuch einer Deutung gehen wir am besten von dem außergewöhnlich hohen, bisher noch nicht beobachteten Wert von 1,55% bei Hund 272 aus. Wie schon oben ausgeführt, ist das der Hund mit der stärksten Glykogenverarmung von Leber und Muskulatur, er weist fernerhin am 1. Tage einen hohen Blutzuckeranstieg auf das applizierte Adrenalin hin auf, am 2. und 3. Tage dagegen bietet er, wie oben ausgeführt, die niedrigsten Blutzuckerwerte von allen Hunden. Es erweckt unseres Erachtens den Anschein, als setzten die niedrigen Blutzuckerwerte in den 24 Stunden vor der Tötung einen Reiz für die Glykogenanhäufung im Herzen. Ob nun das in den übrigen Organen noch vorhandene oder dort neugebildete Glykogen in das Herz einwandert oder aber im Herzen selbst eine Neubildung von Glykogen aus anderen Stoffen, in erster Linie aus Fett, stattfindet, muß offen bleiben. Jedenfalls steht dem Herzen als lebenswichtigstem Organ das zur Durchführung seiner Funktion unumgänglich notwendige Kohlenhydrat bis zuletzt zur Verfügung, ja es enthält, wie wir gesehen haben, weit mehr Glykogen als der Norm entspricht[2].

[1] *K. Witsch*, Pflügers Arch. **211**, 185 (1926) (Bonner Inaug.-Diss.).

[2] Über den Einfluß, den verschiedene Ernährung und bestimmte exogen zugeführte Stoffe auf das Herzgewicht und die chemische Zusammensetzung des Herzens ausüben, vgl. die Abhandlung von *Junkersdorf* und *Hanisch*, Arch. f. exper. Path. **213**, 231 (1927).

Zum Schluß sei noch erwähnt, daß unsere Versuchsergebnisse auch einen Beitrag zur Frage der *Kohlenhydratbildung aus Fett* liefern.

Zunächst ist es bemerkenswert, daß diejenigen Hunde, die an allen Tagen reichlich Fett zu sich nahmen, unter der Adrenalinapplikation hohe Blutzuckerwerte und Glucosurie aufweisen, während die Hunde, welche das Fett schon am 2. Tage verweigerten, beides nicht zeigen. Außerdem haben von den glucosurischen Hunden, diejenigen mit der größten Fettaufnahme (60 Calorien pro Kilogramm K. G.) auch die stärkste Glucosurie. Wenn auch andererseits an den Adrenalintagen eine Steigerung der N-Ausscheidung bei den einzelnen Tieren statthat, so ist es doch wiederum auffallend, daß die Gesamtstickstoffausscheidung pro Kilogramm K. G. an allen Adrenalintagen bei dem Hund 271 mit der stärksten Glucosurie sogar noch etwas geringer ist als bei dem Hunde 269 mit der schwächsten Glucosurie.

Aus dem im Mittel niedrig liegenden Glykogengehalt der Leber können wir in Anbetracht der starken relativen Schwankungen für die einzelnen Tiere keine sicheren Schlüsse für die Bildung von Kohlehydrat aus Fett ziehen. Der Hund mit dem höchsten Glykogengehalt der Leber hat auch den höchsten Fettgehalt, der Hund mit dem niedrigsten Glykogengehalt hat einen beinahe ebenso hohen Fettgehalt. Anders stellt sich die Sache, wenn wir den mittleren Glykogenwert unserer Hunde mit demjenigen der nur mit Fett behandelten Tiere (*Bickenbach* und *Junkersdorf*) vergleichen. Obgleich unsere Tiere zum Teil durch den Harn Zucker verloren und wohl auch durch die unter der Adrenalinwirkung eingetretene Temperatursteigerung mehr Zucker verbrannten, als die nur mit Fett behandelten Tiere, so haben sie dennoch einen im Mittel höheren (0,22 gegen 0,192%), jedenfalls keinen niedrigeren Leberglykogenwert.

Andererseits dürfen wir nicht außer acht lassen, daß die Glykogenwerte der Muskulatur unserer Adrenalin-Fettiere bedeutend niedriger liegen, als diejenigen der nur mit Fett gefütterten Hunde. Wenn wir also einen peripheren Angriff des Adrenalins annehmen, so würde in diesem Punkte eine Kohlehydratbildung aus Fett nicht besonders nahegelegt.

Am deutlichsten sprechen für eine Kohlehydratneubildung aus Fett unseres Erachtens die hohen Herzglykogenwerte, zumal da die Hunde mit den höchsten Glykogenwerten im Herzen gleichzeitig die höchsten Werte für Fett in Leber und Muskulatur aufweisen, während umgekehrt die Hunde mit dem niedrigsten Leber- und Muskelfettwert die relativ niedrigsten Werte für den Glykogengehalt des Herzens bieten.

Zusammenfassung.

Im Anschluß an Untersuchungen über die stoffwechselphysiologische Wirkung des Adrenalins im Hungerzustand und bei vollwertiger Ernährung wurde bei sonst gleicher Versuchsanordnung die Wirkung des Adrenalins bei einseitiger Ernährung mit Fett untersucht.

Für den unter diesen Bedingungen zum Ausdruck kommenden verlangsamten Anstieg des Blutzuckerspiegels und die lange Dauer der Hyperglykämie wird die einseitige Fettzufuhr und die hohe Adrenalindosis verantwortlich gemacht. Die sich an die protrahierte Hyperglykämie anschließende Hypoglykämie wird auf Grund der organanalytischen Befunde auf eine vorübergehende, infolge excessiver Fettinfiltration der Leber bedingte Insuffizienz der Leberzellen (Behinderung der Glykogen-

fixation mit Störung der Blutzuckerregulation, bei Erhaltenbleiben der Glykogenneubildung) zurückgeführt, wobei eine antagonistische, durch Adrenalin ausgelöste Insulinwirkung nicht auszuschließen ist. Die Glucosurie geht der Höhe und Dauer des Blutzuckeranstieges parallel. Gesetzmäßige Beziehungen zwischen der Hyperglykämie und Glucosurie einerseits und dem Glykogengehalt der Leber andererseits bestehen in unseren Versuchen nicht.

Von den organanalytischen Daten — die für die Deutung der intravitam erhobenen Blut- und Harnbefunde von ausschlaggebender Bedeutung sind (es wurde der Wasser- bzw. Trockensubstanz-, der Glykogen- und Fettgehalt bestimmt) — sind insbesondere die am Herzen ermittelten Befunde bemerkenswert. Die relativen Herzgewichte sind um so größer, je stärker die Hyperglykämie und Glucosurie ist. Trotz der bestehenden Glykogenverarmung von Leber und Muskulatur liegen die Glykogenwerte des Herzens weit über der Norm. (Höchstwert 1,55%, Normalwert 0,47%.) Die Tiere, die die höchsten Herzglykogenwerte aufweisen, zeigen die tiefsten hypoglykämischen Werte und den größten Fettgehalt von Leber und Muskulatur.

Die Tatsache, daß in den vorliegenden Versuchen der mittlere Leberglykogenwert höher liegt als in Fettfütterungsversuchen ohne Adrenalin und daß die fettreichsten Tiere die höchsten Herzglykogenwerte bieten, spricht für eine durch Adrenalin bedingte Umformung von Fett in Kohlehydrat. In demselben Sinne ist auch die Feststellung zu deuten, daß die Tiere, die die größte Fettmenge zu sich nahmen, die stärkste Hyperglykämie und Glucosurie aufweisen.

Lebenslauf.

Ich, Gustav Störring, Sohn des Universitätsprofessors Gustav Störring und seiner Ehefrau Maria geb. Bonacker, bin geboren am 4. April 1903 in Zürich. Ich besuchte zunächst die Primärschule in Zürich, später das Lyzeum in Straßburg und in Bonn das städtische Realgymnasium, wo ich Ostern 1923 das Reifezeugnis erhielt. Ich studierte Medizin, und zwar 4 Semester in Kiel, 1 Semester in Königsberg, wo ich die ärztliche Vorprüfung ablegte, und 5 Semester in Bonn, wo ich im Frühjahr 1928 das Staatsexamen ablegte.